

TRAITE DE COOPERATION EN MATIERE DE BREVETS

PCT

RECEIVED

04 FEB 2004

RAPPORT D'EXAMEN PRELIMINAIRE INTERNATIONAL

PCT

(article 36 et règle 70 du PCT)



Référence du dossier du déposant ou du mandataire	POUR SUITE A DONNER voir la notification de transmission du rapport d'examen préliminaire international (formulaire PCT/PEA/416)	
Demande internationale No. PCT/FR 03/00051	Date du dépôt international (jour/mois/année) 09.01.2003	Date de priorité (jour/mois/année) 11.01.2002
Classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois classification nationale et CIB C12N15/49		
Déposant BIOMERIEUX SA et al.		

- Le présent rapport d'examen préliminaire international, établi par l'administration chargée de l'examen préliminaire international, est transmis au déposant conformément à l'article 36.
- Ce RAPPORT comprend 6 feuilles, y compris la présente feuille de couverture.
 - ☐ Il est accompagné d'ANNEXES, c'est-à-dire de feuilles de la description, des revendications ou des dessins qui ont été modifiées et qui servent de base au présent rapport ou de feuilles contenant des rectifications faites auprès de l'administration chargée de l'examen préliminaire international (voir la règle 70.16 et l'instruction 607 des Instructions administratives du PCT).

Ces annexes comprennent feuilles.

- Le présent rapport contient des indications et les pages correspondantes relatives aux points suivants :

- I ☒ Base de l'opinion
- II ☐ Priorité
- III ☐ Absence de formulation d'opinion quant à la nouveauté, l'activité inventive et la possibilité d'application industrielle
- IV ☐ Absence d'unité de l'invention
- V ☒ Déclaration motivée selon la règle 66.2(a)(ii) quant à la nouveauté, l'activité inventive et la possibilité d'application industrielle; citations et explications à l'appui de cette déclaration
- VI ☐ Certains documents cités
- VII ☐ Irrégularités dans la demande internationale
- VIII ☐ Observations relatives à la demande internationale

Date de présentation de la demande d'examen préliminaire internationale 09.07.2003	Date d'achèvement du présent rapport 29.01.2004
Nom et adresse postale de l'administration chargée de l'examen préliminaire international  Office européen des brevets - P.B. 5818 Patentlaan 2 NL-2280 HV Rijswijk - Pays Bas Tél. +31 70 340 - 2040 Tx: 31 651 epo nl Fax: +31 70 340 - 3016	Fonctionnaire autorisé Galli, I N° de téléphone +31 70 340-3726 

PCT/FR 03/00051

**RAPPORT D'EXAMEN
PRÉLIMINAIRE INTERNATIONAL**

Demande internationale n°

PCT/FR 03/00051

☐ des dessins, feuilles :

5. ☐ Le présent rapport a été formulé abstraction faite (de certaines) des modifications, qui ont été considérées comme allant au-delà de l'exposé de l'invention tel qu'il a été déposé, comme il est indiqué ci-après (règle 70.2(c)) :

(Toute feuille de remplacement comportant des modifications de cette nature doit être indiquée au point 1 et annexée au présent rapport.)

6. Observations complémentaires, le cas échéant :

V. Déclaration motivée selon l'article 35(2) quant à la nouveauté, l'activité inventive et la possibilité d'application industrielle; citations et explications à l'appui de cette déclaration

1. Déclaration			
Nouveauté	Oui:	Revendications	8-15
	Non:	Revendications	1-7,16
Activité inventive	Oui:	Revendications	8-15
	Non:	Revendications	17-25
Possibilité d'application industrielle	Oui:	Revendications	1-25
	Non:	Revendications	

2. Citations et explications

voir feuille séparée

RAPPORT D'EXAMEN
PRELIMINAIRE INTERNATIONAL - FEUILLE SEPARÉE

Demande internationale n° PCT/FR03/00051

Les pièces suivantes de la demande **servent de fondement à l'examen**:

Dans la version pour les Etats contractants:

AL AT BE BG CH CY CZ DE DK EE ES FI FR GB GR HU IE IT IL LT LU LV MC MK NL PL PT RO SE SI
SK TR

Description, pages:

1-83 version initiale (pages 29-83 consistent en la liste de séquence)

Revendications, N°:

1-25 version initiale

Dessins, feuilles:

1/8-8/8 version initiale

Il est fait référence aux documents suivants:

- D1: GOLDSTEIN G: 'HIV - 1 Tat protein as a potential AIDS vaccine' NATURE MEDICINE, NATURE PUBLISHING, CO, US, vol. 2, no. 9, septembre 1996 (1996-09), pages 960-964, XP002129594 ISSN: 1078-8956
- D2: FR-A-2 792 204 (CENTRE NAT RECH SCIENT) 20 octobre 2000 (2000-10-20)
- D3: WO 99 27958 A (ENSOLI BARBARA ;IST SUPERIORE SANITA (IT)) 10 juin 1999 (1999-06-10)
- D4: WO 96 28189 A (BAYLOR COLLEGE MEDICINE ;BUTEL JANET S (US); CHINEN JAVIER (US); H) 19 septembre 1996 (1996-09-19)
- D5: ORSINI M.J. & DEBOUCK C.M.: 'Inhibition of Human Immunodeficiency Virus Type 1 and Type 2 Tat function by transdominant Tat protein localized to both the nucleus and cytoplasm' J. VIROL., vol. 70, no. 11, novembre 1996 (1996-11), pages 8055-8063, XP002214873

L'ART ANTÉRIEUR

1. L'art antérieur décrit que la protéine Tat du virus VIH1 est un bon candidat pour un vaccin contre le SIDA. Cependant, Tat est une protéine toxique capable d'être assimilée par les cellules, d'être transférée vers le noyau et enclencher toute sorte de réactions cellulaires. L'art antérieur a essayé de contourner ce problème par la détoxification de Tat par différents moyens, et notamment par l'utilisation de mutants transdominants. Notamment:
2. D1 suggère des modifications chimiques et, plus en particulier, suggère d'effectuer des mutations des cystéines en positions 22,25,27 et/ou 37 (légende de la figure 2).
3. D2 décrit des vaccins comprenant une protéine Tat incapable de transactiver caractérisés par le fait que la région RGD est modifiée (revendications 1 et 7).
4. D3 décrit des mutations des cystéines essentielles pour les fonctions transactivatrices de Tat, dont notamment un mutant C22G, un mutant K41T, un mutant avec la délétion de la séquence RGD, et un double mutant K41T-delta RGD (pages 35-38).
5. D4 décrit des mutations d'autres domaines cruciaux, et notamment la substitution des acides aminés basiques en position 52-57 par des résidus neutres (figure 1).
6. D5 décrit des mutants dans lesquels le domaine basique (acides aminés 49-57), essentiel pour l'activité de localisation nucléaire et pour l'activité biologique, a été délété.

L'INVENTION

7. La présente invention décrit des nouveaux mutants transdominants incapables de translocation vers le noyau et/ou incapables d'être assimilés. Notamment les mutants de l'invention sont définis (revendication 1) comme mutants détoxifiés de Tat comportant au moins deux mutations *par substitution d'un acide aminé par un autre* dans la région 4 et/ou 5 de la protéine, et (i) lorsque la mutation est dans le domaine 4, elle se situe entre les acides aminés 49 et 57, et (ii) lorsqu'elle est

dans le domaine 5, elle se situe soit dans le motif RGD, soit entre les acides aminés 88 et 92.

8. Vu que D2 décrit des vaccins comprenant une protéine Tat incapable de transactiver caractérisés par le fait que la région RGD est modifiée (revendications 1 et 7); et vu que D4 décrit des substitutions des acides aminés basiques en position 52-57 par des résidus neutres (figure 1), **les présentes revendications 1-7, 16 (et 17-25, qui ne concernent que des applications tout à fait évidentes), ne sont ni nouvelles ni inventives.**
9. Par contre, les revendications 8-15, se rapportant à des mutations bien précises, sont nouvelles et inventives, car les mutations revendiquées ne sont ni décrites ni suggérées dans l'art antérieur.
10. A titre de précaution seulement, on remarque que, vu que des mutations affectant les acides aminés 52-57 (D4) sont connues, il y a un risque de manque d'unité d'invention (voire en particulier les revendications 7-9). A ce stade, cependant, on considère utile d'en faire abstraction.

I. Galli

Translation

PATENT COOPERATION TREATY

PCT/FR2003/000051



PCT

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

(PCT Article 36 and Rule 70)

Applicant's or agent's file reference WOB01BIOMTAT	FOR FURTHER ACTION See Notification of Transmittal of International Preliminary Examination Report (Form PCT/IPEA/416)	
International application No. PCT/FR2003/000051	International filing date (<i>day/month/year</i>) 09 janvier 2003 (09.01.2003)	Priority date (<i>day/month/year</i>) 11 janvier 2002 (11.01.2002)
International Patent Classification (IPC) or national classification and IPC C12N 15/49, 5/10, C07K 14/16, 16/10, A61K 39/21, G01N 33/53, 33/566		
Applicant BIOMERIEUX S.A.		

1. This international preliminary examination report has been prepared by this International Preliminary Examining Authority and is transmitted to the applicant according to Article 36.
2. This REPORT consists of a total of <u>6</u> sheets, including this cover sheet. <input checked="" type="checkbox"/> This report is also accompanied by ANNEXES, i.e., sheets of the description, claims and/or drawings which have been amended and are the basis for this report and/or sheets containing rectifications made before this Authority (see Rule 70.16 and Section 607 of the Administrative Instructions under the PCT). These annexes consist of a total of _____ sheets.
3. This report contains indications relating to the following items: I <input checked="" type="checkbox"/> Basis of the report II <input type="checkbox"/> Priority III <input type="checkbox"/> Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability IV <input type="checkbox"/> Lack of unity of invention V <input type="checkbox"/> Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement VI <input type="checkbox"/> Certain documents cited VII <input type="checkbox"/> Certain defects in the international application VIII <input type="checkbox"/> Certain observations on the international application

Date of submission of the demand 09 juillet 2003 (09.07.2003)	Date of completion of this report 29 January 2004 (29.01.2004)
Name and mailing address of the IPEA/EP Facsimile No.	Authorized officer Telephone No.

Form PCT/IPEA/409 (cover sheet) (January 1994)

Best Available Copy

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.

PCT/FR2003/000051

I. Basis of the report

1. This report has been drawn on the basis of (Replacement sheets which have been furnished to the receiving Office in response to an invitation under Article 14 are referred to in this report as "originally filed" and are not annexed to the report since they do not contain amendments.):

☒ the international application as originally filed.

☐ the description, pages 1-83, as originally filed,
 pages _____, filed with the demand,
 pages _____, filed with the letter of _____,
 pages _____, filed with the letter of _____.

☐ the claims, Nos. 1-25, as originally filed,
 Nos. _____, as amended under Article 19,
 Nos. _____, filed with the demand,
 Nos. _____, filed with the letter of _____,
 Nos. _____, filed with the letter of _____.

☐ the drawings, sheets/fig 1/8-8/8, as originally filed,
 sheets/fig _____, filed with the demand,
 sheets/fig _____, filed with the letter of _____,
 sheets/fig _____, filed with the letter of _____.

2. The amendments have resulted in the cancellation of:

☐ the description, pages _____

☐ the claims, Nos. _____

☐ the drawings, sheets/fig _____

3. ☐ This report has been established as if (some of) the amendments had not been made, since they have been considered to go beyond the disclosure as filed, as indicated in the Supplemental Box (Rule 70.2(c)).

4. Additional observations, if necessary:

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.
PCT/FR 03/00051

V. Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

1. Statement

Novelty (N)	Claims	8-15	YES
	Claims	1-7, 16	NO
Inventive step (IS)	Claims	8-15	YES
	Claims	17-25	NO
Industrial applicability (IA)	Claims	1-25	YES
	Claims		NO

2. Citations and explanations

Reference is made to the following documents:

- D1: GOLDSTEIN G: 'HIV-1 Tat protein as a potential AIDS vaccine' NATURE MEDICINE, NATURE PUBLISHING CO, US, vol. 2, no. 9, September 1996 (1996-09), pages 960-964, XP0002129594, ISSN: 1078-8956
- D2: FR-A-2 792 204 (CENTRE NAT RECH SCIENT) 20 October 2000 (2000-10-20)
- D3: WO 99 27958 A (ENSOLI BARBARA; IST SUPERIORE SANITA (IT)) 10 June 1999 (1999-06-10)
- D4: WO 96 28189 A (BAYLOR COLLEGE MEDICINE; BUTEL JANET S (US); CHINEN JAVIER (US); H) 19 September 1996 (1996-09-19)
- D5: ORSINI M. J. & DEBOUCK C. M.: 'Inhibition of Human Immunodeficiency Virus Type 1 and Type 2 Tat function by transdominant Tat protein localized to both the nucleus and cytoplasm' J. VIROL., vol. 70, no. 11, November 1996 (1996-11), pages 8055-8063, XP002214873

PRIOR ART

- The prior art describes how HIV-1 virus Tat protein

is a good AIDS vaccine candidate. However, Tat is a toxic protein capable of being absorbed by cells, being transferred into the nucleus and triggering all sorts of cell reactions. The prior art has attempted to get around this problem by detoxifying Tat by a variety of means, and particularly by using transdominant mutants. Specifically:

2. D1 suggests chemical alterations and specifically suggests mutating the cysteines in positions 22, 25, 27 and/or 37 (key to figure 2).
3. D2 describes vaccines including a transactivation-incompetent Tat protein and characterised in that the RGD region is modified (claims 1 and 7).
4. D3 describes mutations of cysteines essential to the transactivational functions of Tat, particularly including a C22G mutant; a K41T mutant, a mutant with a deletion of the RGD sequence, and a K41T-delta RGD double mutant (pages 35-38).
5. D4 describes mutations of other crucial domains, and particularly a substitution of the basic amino acids in positions 52 to 57 with neutral residues (figure 1).
6. D5 describes mutants in which the basic domain (amino acids 49 to 57) essential for the nuclear localization activity and the biological activity has been deleted.

THE INVENTION

7. The present invention describes novel transdominant

mutants that are incapable of being translocated to the nucleus and/or incapable of being assimilated. In particular, the mutants of the invention are defined (claim 1) as being detoxified Tat mutants comprising at least two mutations *for every substitution of one amino acid for another* in the 4 and/or 5 regions of the protein; wherein (i) when the mutation is in domain 4, it is located between amino acids 49 and 57, and (ii) when the mutation is in domain 5, it is located either in the RGD motif or between amino acids 88 and 92.

8. Given that D2 describes vaccines including a trans-activation-incompetent Tat protein and characterised in that the RGD region has been modified (claims 1 and 7), and given that D4 describes substitutions of the basic amino acids in positions 52 to 57 with neutral residues (figure 1), **the present claims 1 to 7 and 16 (and 17 to 25, which merely relate to entirely obvious uses) are neither novel nor inventive.**
9. However, since claims 8 to 15 relate to specific mutations, they are novel and inventive, given that the mutations claimed are not described or suggested in the prior art.
10. For the record, it has been noted that, since the mutations affecting amino acids 52 to 57 are known (from D4), there is a chance of a lack of unity of invention (see, in particular, claims 7 to 9). However, at this stage, it is considered appropriate to disregard this aspect.